

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N° 557

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcel MORTIER

Né le 28 janvier 1906, à Paris

Ancien chef de laboratoire de sérologie à l'Hôpital Claude-Bernard

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Diplômé de l'Institut médico-légal et de Psychiatrie

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ALLERGIE VACCINALE

Président : M. TANON, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1932

Travail des laboratoires de la Clinique des Maladies Infectieuses
et de la Chaire d'Hygiène

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcel MORTIER

Né le 28 janvier 1906, à Paris

Ancien chef de laboratoire de sérologie à l'Hôpital Claude-Bernard

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Diplômé de l'Institut médico-légal et de Psychiatrie

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ALLERGIE VACCINALE

Président : M. TANON, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1932

DOYEN... M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	LENORMANT.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	N...
	N...
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROCCQ Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER Pathologie expérimentale.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HOVELACQUE . Anatomie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAITRE Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiâtrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 N... Histologie.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE Histologie.
 VIGNES Obstétrique.
 TROISIER..... Pathologie expérimentale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET Pharmacologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	MM.
ABRAMI Clinique médicale.	HEITZ-BOYER Clinique chirurgicale.
CHIRAY Clinique médicale.	MATHIEU Clinique chirurgicale.
DEBRÉ Clinique médicale.	MOCQUOT Clinique chirurgicale.
DUVOIR Clinique médicale.	PROUST Clinique chirurgicale.
FIESSINGER .. Clinique médicale.	SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LEVASTINE. Clinique médicale.	LE LORIER Clinique obstétricale.
BASSET Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
CHEVASSU Clinique chirurgicale.	METZGER Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les muti- lés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT	
LEDOUX-LEBARD	
WEIL-HALLÉ.....	
	Stomatologie.
	Éducation physique.
	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

*Qu'elle accepte ce travail comme
le faible témoignage de mon pro-
fond et respectueux amour filial.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MON MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR PIERRE TEISSIER

Professeur de clinique des maladies infectieuses

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous a fait l'honneur de
présider cette thèse. Hommage res-
pectueux.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GASTINEL

*Qui m'a guidé dans ce travail.
Respectueux hommage de mon pro-
fond dévouement et de ma très vive
gratitude.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. REILLY

Chef du laboratoire de l'Hôpital Claude-Bernard

*Hommage de reconnaissance et
de profond attachement.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage (1925-1926).

CHIRURGIE : M. le Professeur LEJARS (Saint-Antoine)
(*in memoriam*).

M. le Docteur A. BAUMGARTNER (Charité).

MÉDECINE : M. le Professeur F. WIDAL (Cochin) (*in memoriam*).

M. le Docteur PAGNIEZ (Saint-Antoine).

Externat.

1927. M. le Professeur agrégé MATHIEU (Chirurgie)
(Hôpital Bretonneau).

1928. M. le Professeur P. TEISSIER (Maladies Infectieuses)
(Hôpital Claude Bernard).

1929. M. le Docteur GUILLEMOT (Hôpital Bretonneau).

1930. M. le Docteur BERGER (Chirurgie) (Hôpital
Broussais).

1931. M. le Docteur LOUSTE (Dermatologie) (Hôpital
Saint-Louis).

A MES MAITRES A L'INSTITUT MÉDICO-LÉGAL
ET A L'ASILE SAINTE-ANNE

M. LE PROFESSEUR BALTHAZARD

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris
Professeur de Médecine légale

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIEDELIÈVRE

M. LE DOCTEUR DERVIEUX

M. LE DOCTEUR KOHN-ABREST

M. LE DOCTEUR SZUMLANSKI

M. LE PROFESSEUR HENRI CLAUDE

MM. LES DOCTEURS HEUYER ET CEILLIER

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ALLERGIE VACCINALE

AVANT-PROPOS

Nous sommes habitués actuellement à considérer la notion d'Allergie vaccinale en liaison avec les études cliniques de Von Pirquet. Nous avons tendance à oublier que ce phénomène fondamental n'est qu'une variante depuis longtemps connue du processus vaccinal.

Ce qui nous est familier aujourd'hui sous le nom d'Allergie vaccinale était connu depuis longtemps des vaccinateurs. Déjà Bousquet et Trousseau, en France, rattachaient ce phénomène à la disparition ou à la diminution de la réceptivité d'un sujet pour le virus vaccinal, tout comme, en fin de compte, nous le considérons encore aujourd'hui.

Le gros mérite de Von Pirquet fut d'être le premier à faire une analyse extrêmement complète des phénomènes observés au cours de la revaccination et d'être le premier à tenter d'en donner une explication logique et solide.

La propriété d'un organisme inoculé de réagir différemment lors d'une réinoculation; cet état particulier, est depuis Von Pirquet (8) désigné sous le nom d'Allergie. L'imprécision même du terme employé montre déjà que le médecin viennois n'a voulu en rien préjuger des faits.

Ultérieurement vont apparaître une série de travaux. En France c'est la belle thèse de mon Maître le Professeur Agrégé Gastinel (9), qui vient confirmer par son expérimentation rigoureuse la valeur des faits avancés par Von Pirquet; mais sur leur interprétation même on garde depuis la même réserve, les phénomènes intimes de l'Allergie nous sont au fond peu connus et leur existence virtuelle ne s'affirme que par les dénominations que nous leur donnons.

Sous la haute autorité de mon Maître, le Professeur Teissier, avec l'aide bienveillante et l'expérience de M. le Professeur Agrégé Gastinel, et les conseils éclairés de M. le Docteur Reilly, nous avons voulu tenter une mise au point de la question.

Par l'étude critique des travaux modernes nous avons essayé de dégager en partie la notion d'Allergie de ce qu'elle a encore d'abstrait à l'heure actuelle.

Cette étude nous a conduit d'une part, comme nous le laissait prévoir certains auteurs, à faire entrer l'Allergie dans un groupe de phénomènes spéciaux, semblant obéir aux mêmes lois, et d'autre part enfin, à discuter des rapports de l'Allergie et de l'Immunité.

Au cours de cette thèse nous avons, dans un pre-

mier chapitre, après avoir décrit tel qu'il l'est classiquement, le phénomène de l'allergie, analysé les principaux travaux parus sur la question, en soulignant la valeur de certaines observations sur lesquelles les auteurs ont voulu attirer l'attention.

Dans un second chapitre, nous exposons nos recherches personnelles sur la mise en évidence de l'état allergique; nous en tirons des conclusions qui nous permettent dans un troisième chapitre, en discutant les diverses théories en présence, d'étudier plus minutieusement les problèmes que soulèvent les rapports de l'Allergie et de l'Immunité.

Dans un quatrième chapitre enfin, nous nous efforçons de montrer comment il est possible de faire entrer l'allergie vaccinale parmi les phénomènes de sensibilisation protéinique et nous indiquons quels sont les arguments qui militent en faveur de cette hypothèse.

Bien entendu, nous n'avons pas la prétention de donner une solution définitive aux problèmes que soulève l'étude des phénomènes si complexes de l'Allergie vaccinale. D'ailleurs l'état actuel de la Biologie ne permet pas la conception d'expériences absolument tranchantes. Notre matériel d'expérimentation est trop instable, nous avons opéré avec des virus vaccinaux dont les suspensions n'avaient forcément pas, malgré nos soins, la même homogénéité. Les sujets eux-mêmes évidemment constitués par des malades et des animaux de laboratoire offrent des variations personnelles dont il est difficile de préju-

ger. Enfin, dans notre expérimentation humaine, en milieu hospitalier, nous n'avons point eu la possibilité de traiter un sujet n'ayant jamais été vacciné.

Tous ces facteurs en s'intriquant ne permettent naturellement pas de juger les résultats obtenus avec une rigueur mathématique.

CHAPITRE PREMIER

LA RÉACTION ALLERGIQUE

Primo-vaccination. — Réaction précoce. — Réaction accélérée. — Les modifications humorales des sujets vaccinés.

Il nous a paru nécessaire, pour la bonne compréhension des faits exposés dans cette thèse, de retracer brièvement le tableau de l'allergie vaccinale tel qu'il est classiquement décrit. Les premières observations minutieuses et raisonnées sont dues à Von Pirquet qui tout d'abord n'avait eu qu'une pensée : faire une étude vraiment clinique du phénomène de l'immunité, c'est-à-dire comme il l'écrit lui-même : « Observer ce qui se produit quand on réinfecte un sujet immun, regarder simplement à l'œil nu ce qui se passe sur la peau d'un individu immunisé quand on la met en contact du germe infectieux avec lequel l'organisme a déjà combattu une fois. »

Pour cette variété de recherche, une maladie infectieuse est toute indiquée : c'est la vaccine, parce qu'on peut la provoquer à tout instant sans gros inconvénients pour le sujet d'expérience.

Nous allons reprendre rapidement l'étude des re-

vaccinations, ce qui nous permettra de bien préciser et de comparer les différents types de réactions observées; en un mot, nous allons rappeler les différentes modalités cliniques de la réaction allergique.

LA PRIMO-VACCINATION.

Lorsqu'on vaccine un sujet pour la première fois, on peut constater au point d'inoculation du virus une petite lésion évoluant toujours de la même manière : c'est d'abord une simple rougeur d'étendue variable, qui correspond à la réaction traumatique et ne dure que quelques heures; au bout de vingt-quatre heures, seule persiste une petite squame brunâtre sur une peau normale. Les effets produits vraiment par l'inoculation du vaccin vont apparaître vers la quarante-huitième heure; d'abord très minimes ils s'accroissent dans la suite. Au 4^e jour une rougeur prurigineuse apparaît, puis le lendemain c'est une papule rouge vif et saillante qui s'agrandit, et le 6^e jour la lésion vaccinale se divise en deux parties : l'une centrale, c'est la papille de Von Pirquet, l'autre périphérique, c'est l'aréole. L'aréole n'est au début qu'un simple liseré rouge; au 8^e jour, cette bordure érythémateuse devient brusquement une aréole rouge inflammatoire se développant par croissance périphérique pour atteindre son maximum quarante-huit heures plus tard; elle s'accompagne alors d'une infiltration cutanée douloureuse à la palpation, tandis que les ganglions du territoire intéressé deviennent gros et douloureux.

Pendant cette évolution, la papille prend un aspect caractéristique : c'est d'abord une vésicule aplatie, à centre déprimé, dont la périphérie d'un blanc nacré constitue la *zone lymphogène de Layet*. Au 10^e jour, c'est la pustule vaccinale typique, à bords durs surélevés, aux contours irréguliers, blanc-jaunâtre à la périphérie, plus foncée en son centre qui s'est ombiliqué. Ainsi donc la papille, comme l'aréole, est à son maximum de développement vers le 11^e jour; dès le 12^e jour en effet l'aréole s'atténue brusquement, la pustule s'épaissit en son centre et la dissication commence. Une croûte brune se forme qui recouvre tout l'élément; elle tombera dans le courant de la 3^e ou 4^e semaine, laissant une cicatrice indélébile.

RÉACTION PRÉCOCE.

Remarquons que, si, dans un but expérimental, on pratiquait chez le primo-vacciné des insertions vaccinales quotidiennes pendant l'évolution de la lésion vaccinale primitive, on pourrait constater que toutes les revaccinations présentent en même temps leur maximum aréolaire. Mais à partir du moment où l'aréole de la primo-vaccination est constituée, toute nouvelle vaccination provoquera une réaction d'un autre type : Il n'y a plus de différenciation nette entre la papille et l'aréole. On peut voir apparaître au point d'inoculation une simple papule atteignant son acmé en vingt-quatre heures et regressant en trois ou quatre jours : c'est la réaction précoce.

RÉACTION ACCÉLÉRÉE.

Prenons maintenant un sujet vacciné depuis quelques années, deux ans ou trois ans par exemple, donc immun d'après les conceptions usuelles, et recommençons chez lui l'épreuve de la vaccination : la lésion va évoluer d'une tout autre manière. Au bout de vingt-quatre heures ce n'est plus la réaction traumatique que l'on trouve, mais déjà une petite strie infectée, une rougeur surélevée, inflammatoire, prurigineuse « comme si le sujet était hypersensible » (8). Dès le troisième jour la papule est constituée, rapidement l'aréole apparaît, atteignant son maximum le septième jour. Quant à la papille, elle semble avortée, elle s'arrête le plus souvent au stade vésiculeux; c'est là le type de la réaction accélérée, que les anciens auteurs baptisaient « fausse-vaccine » et qui n'avait pour eux aucun effet préventif vis-à-vis de la variole.

Ainsi donc le primo-vacciné et le sujet pris comme exemple dans notre dernière description ont réagi tous les deux. Chez le dernier, la vaccination n'a jamais engendré d'immunité dans le sens d'une insensibilité absolue, mais la façon de réagir a été modifiée à la fois dans sa date d'apparition, dans sa qualité et aussi peut-on dire dans son intensité. Nous venons de définir l'Allergie; elle est comme dit Von Pirquet (8) « la modification du pouvoir réactionnel, en tant que notion clinique sans aucun préjugé bactériologique, pathologique ou biologique ».

INTERPRÉTATION DU PHÉNOMÈNE ALLERGIQUE.

L'étude des lésions de revaccination soulevait un problème pathogénique auquel Von Pirquet fournit une interprétation. Pour cet auteur le phénomène allergique n'est que la résultante de l'action de deux types d'anticorps apparaissant dans l'organisme dès la première vaccination. Les uns, à fonction antitoxique, disparaissent très vite après la vaccination; les autres, à fonction bactériolytique, persistent au contraire longtemps : ce sont les *ergines*. Ces derniers jouissent de la propriété de se combiner à toute nouvelle dose de vaccin inoculé pour donner un produit toxique : *l'apotoxine*, agent de la réaction clinique immédiate. Dans les premiers jours qui suivent la vaccination les deux anticorps sont en proportion à peu près égale et dans ces conditions l'antitoxine jouissant de propriétés neutralisantes empêche l'action de l'ergine.

Cliniquement donc, si la revaccination suit immédiatement la primo-vaccination, elle ne produit qu'une réaction minime. Un peu plus tard l'antitoxine ayant disparu, toute nouvelle dose de virus vaccinal introduite va se combiner à l'ergine; cliniquement la réaction devient plus vite apparente, c'est la réaction précoce.

Pour Von Pirquet, les différents anticorps formés dans l'organisme sous l'influence du virus vaccinal sont les supports des modifications réactionnelles spécifiques, c'est-à-dire de l'Allergie.

Ce sont « des sécrétions de l'organisme » qui n'acquièrent leur spécificité que sous l'influence de l'antigène vaccinal, et l'aréole en particulier est due à une substance toxique engendrée par le contact de la lymphe avec les anticorps spécifiques. Ces conceptions théoriques devaient se trouver étayées par des éléments plus concrets.

MODIFICATIONS HUMORALES DU VACCINÉ.

A côté des réactions observées en clinique chez le vacciné, il existe toute une série d'autres modifications de l'organisme; en particulier, le milieu humoral acquiert de nouvelles propriétés.

L'insertion de virus vaccinal fait surgir deux réactions humorales distinctes : l'une apparaît très tôt et persiste peu de temps, elle est mise en évidence par la *réaction de fixation*; l'autre survient presque à la même date mais elle est au contraire décelable pendant très longtemps : c'est le *pouvoir virulicide du sérum*.

Dès 1913, mon Maître le Professeur agrégé Gastinel a montré dans sa thèse (9) que ces deux réactions sérologiques s'apparentaient étrangement aux deux anticorps admis par Von Pirquet. Il est hors de doute que c'est précisément à partir du moment où la réaction de fixation est négative et que seul persiste le pouvoir virulicide du sérum que l'on peut noter une réaction précoce comme réponse à une vaccination.

Ainsi donc l'expérimentation semblait vérifier l'idée théorique.

Plus tard, en 1930, Brokman, Bussel et Mayzner (31) décrivaient une nouvelle propriété du sérum du vacciné. Nous réservant le droit de rappeler leur technique et de commenter leurs résultats, nous allons donner brièvement ici leur conclusion.

Pour ces auteurs, le sérum d'un vacciné récent (prélevé aux environs du 17^e jour de l'évolution vaccinale) a la faculté de se combiner au virus vaccinal pour former un complexe sérum + virus, ou anticorps + virus constituant un véritable toxique pour la peau.

Ils mettent de plus en évidence ce fait que très rapidement le sérum perd cette nouvelle propriété.

Notons ce dernier élément : les anticorps mis en valeur par Brokman et ses collaborateurs nous paraissent correspondre à la classification indiquée par Von Pirquet dans son interprétation du mécanisme allergique.

De ce rapide exposé, nous retiendrons le fait suivant : tout sujet qui, vacciné, réagit selon l'un des types décrits sous le nom de réaction précoce ou de réaction accélérée est en état d'allergie. Cet état va de pair avec la propriété décrite par Brokman et le pouvoir virulicide du sérum sanguin.

CHAPITRE II

RECHERCHES PERSONNELLES

1. — *Vérification des travaux de Brokman. — Rapport du pouvoir virulicide et de la réaction de Brokman.*
2. — *Détermination de l'état allergique par des vaccins tués.*
3. — *Mise en évidence chez l'homme de l'état de sensibilisation vis-à-vis du vaccin.*
4. — *Essais de désensibilisation à l'égard de l'antigène vaccinal.*
5. — *Conclusions.*

L'apparente solidité des arguments fournis par Von Pirquet ne mettait cependant pas sa théorie à l'abri de toute critique. Bien entendu de nombreux travaux ont paru depuis sur la question, les uns pour vérifier certains faits expérimentaux et soutenir la même hypothèse, les autres pour la critiquer. L'abondance même des publications, l'imprécision qui se dégage de leur ensemble, montrent bien que le phénomène allergique est, dans son essence même, encore mal connu.

A notre tour, nous avons voulu, par une série d'expériences, réunir un faisceau d'éléments qui permette d'envisager la question sous un nouvel angle.

Nous allons d'abord exposer le plan que nous avons suivi, et détailler ensuite nos protocoles expérimentaux.

En premier lieu, nous avons repris les expériences de Brokman, Bussel et Mayzner et tenté de préciser quels étaient les rapports de la réaction décrite avec le pouvoir virulicide du sérum sanguin. Puis nous avons voulu savoir si le vaccin tué était capable de créer à lui seul un état allergique. Cette série d'expériences porte à la fois sur l'homme et sur l'animal.

En second lieu, nous avons cherché à mettre en évidence chez l'homme et à différentes périodes, l'existence d'un état de sensibilisation vis-à-vis de l'antigène vaccinal, état que d'autre part nous avons essayé d'atténuer ou de faire disparaître (désensibilisation).

VÉRIFICATION DES TRAVAUX DE BROKMAN.

Réaction de Brokman; ses rapports avec l'apparition du pouvoir virulicide.

Voici brièvement la technique employée :

On prélève quelques centimètres cubes de sang d'un vacciné dont la lésion vaccinale commence à régresser (vers le 16^e jour) et l'on en sépare le sérum. On prépare ensuite un mélange à parties égales de ce sérum et d'une dilution à 2 % (dans de l'eau physiologique) de vaccin vivant ou tué par la chaleur (à 56°). Au tout, on ajoute, dans la proportion de 1/10,

du sérum de cobaye dilué à 5 % ; on laisse 24 heures à l'étuve. Le mélange est ensuite inoculé dans le derme à la dose de 1 à 2/10 de centimètres cubes et l'on fait la lecture des réactions à la 24^e heure, en comparant naturellement avec des injections témoins, les unes pratiquées avec du vaccin seul, les autres avec un mélange de sérum et de complément.

D'après Brokman les réponses sont démonstratives. Par exemple, chez un sujet antérieurement vacciné, le vaccin seul ne donne qu'une réaction insignifiante, tandis que le mélange produit « une grosse pustule accompagnée d'une infiltration considérable ». Tout se passe donc, ainsi que le dit Brokman, comme s'il y avait mise en liberté ou formation d'une toxine (31).

*Résultats obtenus chez l'homme
à l'aide de sérum humain.*

Cette expérience ayant pour nous un gros intérêt, nous l'avons reprise en étudiant conjointement le pouvoir virulicide. Chez sept sujets, placés dans les conditions expérimentales, c'est-à-dire parvenus aux environs du 16^e jour de leur évolution vaccinale (du 14^e au 18^e jour), le sérum fut prélevé et traité suivant la technique précédemment décrite. Chacun des mélanges obtenus fut expérimenté sur une série d'une dizaine d'individus tous antérieurement vaccinés (Nous n'avions pas de sujets neufs). L'intradermo-réaction de 2/10 de centimètres cubes était pratiquée au bras ou à la cuisse et accompagnée de deux injec-

Série n° 3. — SÉRUM PROVENANT D'UNE FEMME ATTEINTE D'ÉRYSIPÈLE ET AU 15^e JOUR
D'UNE ÉVOLUTION VACCINALE.

Pouvoir virulicide essayé sur le lapin D 25 = +

Essais pratiqués sur des convalescents d'oreillons.

N° du malade	Date de la vaccination antérieure	Intradermo-réaction au mélange de Brokman		Vaccin seul		Sérum + Comp ^a	
		Rougeur	Induration	Rougeur	Induration	Rougeur	Induration
15	2 ans	20 millimètres	++	10 millimètres	faible	0	0
17	5 —	20 —	++	10 —	faible	0	0
18	5 —	20 —	++	10 —	+	0	0
21	3 —	30 —	+++	10 —	faible	0	0
22	1 —	20 —	++	10 —	+	0	0
28	3 —	15 —	+	légère	faible	0	0
29	2 —	20 —	++	faible	0	0	0
30	5 —	15 —	+	5 millimètres	+	0	0
38	3 —	15 —	++	5 —	+	0	0
39	4 —	15 —	+	5 —	faible	0	0

tions témoins, l'une de vaccin seul (tenu compte du taux de dilution du vaccin dans le mélange), l'autre d'une dilution également convenable de sérum et de complément. Dans les sept séries d'expériences, groupant ensemble 71 individus, les résultats confirmèrent les affirmations de Brokman : le mélange sérum + vaccin + complément donnait une réaction beaucoup plus considérable que le vaccin seul.

A titre d'indication, nous présentons l'un de nos tableaux.

Remarquons ici que deux des sérums (6 et 7) qui provenaient de gens âgés (70 et 74 ans) fournirent des intradermo-réactions nettement moins intenses que les autres. Restait à savoir si chacun de ces sérums avait un pouvoir virulicide. Nous avons naturellement gardé une partie de chaque sérum qui fut éprouvé suivant la technique habituelle, que nous allons rappeler. On prépare une suspension de vaccin dans du sérum physiologique (un petit tube de lymphé glycinée provenant de l'Institut de Vaccine animale dont nous nous sommes servi pour nos expériences, soit 30 centigr. pour 25 cmc. de sérum). Un centimètre cube de cette suspension est mélangé à 5 centimètres cubes du sérum à éprouver. Un autre centimètre cube est dilué dans une égale quantité d'eau physiologique. On laisse le tout 24 heures à la température du laboratoire. Chaque solution est éprouvée sur le dos d'un lapin. Pour cela on épingle deux plaques : sur chacune d'elles, l'une des solutions est établie à l'aide d'une pipette de verre dont l'extré-

mité trace des scarifications. La lecture est faite à partir du 5^e jour et ensuite de jour en jour. Si le sérum en expérience a un pouvoir virulicide, la plage correspondante montre un nombre de pustules notablement moindre que la plage témoin qui en est couverte, prouvant ainsi la virulence du vaccin employé. De cette manière, nous avons pu constater que les sept sérums avaient un pouvoir virulicide.

Pour suivre le plan que nous avons adopté, il convenait de recommencer cette expérience avec les sérums de sujets n'ayant pas été récemment vaccinés. Nous avons donc prélevé cinq nouveaux sérums chez des sujets n'ayant pas été vaccinés depuis au moins deux ans et nous les avons soumis aux mêmes épreuves. On a constaté alors que quatre des sérums donnaient la réaction de Brokman. Il est juste de souligner que dans l'ensemble, les injections intra-dermiques pratiquées avec les mélanges sérum + vaccin + complément, tout en déterminant des réactions plus nettes que le vaccin seul, ne produisaient pas d'aussi grosses pustules que les mélanges obtenus avec les sérums de vaccinés récents. Quant au cinquième sérum provenant d'un sujet n'ayant pas été vacciné depuis au moins seize ans, il ne donnait pas la réaction de Brokman et ne possédait pas de pouvoir virulicide. *Chez l'homme donc, il semble exister un parallélisme assez étroit entre la réaction de Brokman et la propriété virulicide.*

*Résultats obtenus à l'aide de sérums
provenant d'animaux vaccinés.*

Il était logique de penser qu'on pourrait obtenir des résultats identiques en substituant un sérum animal au sérum humain. La technique employée fut toujours la même, l'animal d'expérience choisi étant le lapin.

Tout d'abord on prélevait un peu de sang par ponction cardiaque. Le sérum obtenu était divisé en deux parties, l'un servait à la réaction de Brokman, pratiquée chez l'homme ainsi qu'il a été dit plus haut, l'autre à la recherche du pouvoir virulicide, effectuée sur un lapin neuf. On s'assurait ainsi que le sérum du lapin ne jouissait spontanément d'aucune des deux propriétés. Le lapin était ensuite vacciné sur le dos, et le 16^e ou 17^e jour de l'évolution vaccinale on prélevait, dans le but de renouveler les deux épreuves précédentes, une nouvelle quantité de sérum. Or l'expérience montra dans tous les cas étudiés que le sérum avait acquis un pouvoir virulicide et donnait la réaction de Brokman. Il nous semble superflu de présenter en détail les résultats obtenus. Un fait est acquis : *chez l'animal comme chez l'homme le pouvoir virulicide et l'épreuve de Brokman marchent de pair.* Cette similitude de réaction devait nous permettre de réaliser une expérience qu'il est impossible de conduire chez l'homme et que nous allons exposer dans le paragraphe suivant.

DÉTERMINATION DE L'ÉTAT ALLERGIQUE PAR L'INOCULATION
DE VACCINS TUÉS.

Dans l'expérience précédente, les lapins, comme on vient de le voir, étaient vaccinés avec du virus vivant. La question se posait désormais de savoir si les mêmes résultats pouvaient être acquis en remplaçant la lymphé vaccinale vivante par des injections répétées de vaccin tué.

Nous avons traité de cette nouvelle manière trois lapins : D 5, D 49 et D 66.

Pour la clarté de l'exposition, nous allons suivre d'abord le lapin D 5. Après nous être assurés que le sérum de l'animal ne donne pas la réaction de Brokman et n'a pas de pouvoir virulicide, on fait sur la cuisse gauche une intradermo-réaction de 2/10 de centimètre cube à l'aide d'un virus vaccinal tué par le formol (un petit tube de lymphé soit 30 centigr. dans 10 cmc. de sérum physiologique et formolé à 2 0/00). On s'assure que le vaccin est bien tué par une épreuve sur un témoin. A la 24^e heure on peut voir que la réaction intradermique est nulle : le lapin n'est pas en état allergique. L'animal reçoit alors du 17 février au 17 mars 1931 dix injections (7 sous-cutanées, 2 intra-péritonéales, 1 intra-veineuses) de 2 centimètres cubes chacune, d'une suspension vaccinale formolée à 2 0/00. Comme virus, nous avons employé une émulsion de testicule d'un lapin atteint d'orchite vaccinale.

Le 22 mars, on fait une nouvelle injection sous-cutanée de 3 centimètres cubes de vaccin dilué, mais cette fois à l'aide de lymphé glycérinée de génisse, formolée à 2 0/00 (trois tubes du commerce).

Le 2 avril, on prélève un peu de sang du lapin, on essaie son pouvoir virulicide sur le lapin D 30 et l'on fait la réaction de Brokman sur quatre sujets : les deux épreuves sont négatives.

Du 8 au 17 avril, quatre nouvelles injections de vaccin tué sont pratiquées à raison de trois tubes par inoculation. La recherche du pouvoir virulicide de son sérum est faite sur le lapin D 48. La réaction de Brokman est pratiquée sur quatre nouveaux sujets. Cette fois les deux épreuves sont positives.

Le 7 mai on pratique une inoculation intradermique de vaccin formolé (2/10 de cmc.) et l'on peut constater le lendemain, au point d'inoculation, une rougeur de la dimension d'une pièce de 50 centimes et faiblement indurée. Indubitablement le lapin D 5 manifeste un certain degré d'allergie. Restait à vérifier son état d'immunité.

Le 8 mai, l'animal est rasé sur le dos et la plage recouverte de lymphé vaccinale; six jours après apparaît une série de pustules typiques, que reproduit la photographie ci-jointe. Sans être absolument confluyente, l'éruption offrait une intensité telle qu'on pouvait affirmer que l'animal n'était pas immun.

Nous avons recommencé l'expérience sur un second lapin D 49, en employant cette fois des quantités



beaucoup plus considérables de vaccin tué par la chaleur.

Du 2 juillet au 3 août 1931, l'animal reçut quatre injections sous-cutanées, chaque injection représentait huit tubes, soit 2 gr. 50 environ de lymphé glycérinée, tuée par la chaleur, après maintien au bain-marie pendant une heure à 66°.

Le 13 août 1931, son sérum donne l'épreuve de Brokman sur quatre malades et possède un pouvoir virulicide net.

Le 17 août, on le vaccine avec du virus frais et le 26 apparaissent d'assez nombreuses pustules. Un oubli regrettable ne nous a malheureusement pas permis de vérifier l'état allergique de cet animal avant l'inoculation du virus vivant (1).

Avant de tirer une conclusion quelconque de ces expériences, nous nous sommes demandé s'il n'était pas possible de modifier les résultats en augmentant la dose de vaccin tué injecté.

Le lapin D 66 qui présente une intradermo-réaction négative vis-à-vis du virus formolé, reçoit depuis le 30 juin 1931 de petites doses de vaccine tuée par la chaleur (à 70° pendant une heure). Les injections furent donc continuées jusqu'au 26 août, date à

1. Dans le même ordre d'idée nous pouvons encore rapporter des recherches analogues sur les lapins D 78, D 50, D 38 qui reçurent au mois de mai 1932, en 6 injections sous-cutanées, environ 8 gr. de lymphé glycérinée formolée à 2 0,00. Ils acquirent un pouvoir virulicide très accusé dans un cas, partiel dans deux autres, sans présenter un état réfractaire consécutif.

laquelle l'animal avait reçu en sept injections 15 gr. environ de lymphé glycerinée. A ce moment son sérum possède un pouvoir virulicide et fournit également une réaction de Brokman vérifiée sur huit individus.

Le 26 septembre, l'animal reçoit sous la peau encore 10 tubes, soit environ trois grammes de vaccin tué.

Dix jours après, le 5 octobre, on pratique avec un sérum une réaction de fixation qui est négative. Par ailleurs, D 66 réagit d'une manière allergique aux intradermo-réactions faites avec des vaccins frais et tués. Son état réfractaire fut éprouvé comme à l'habitude, mais, vacciné sur le dos, l'animal n'a présenté qu'une éruption discrète. Ainsi donc la quantité considérable d'antigène avait permis de conférer à ce lapin un certain degré d'immunité.

De l'ensemble de ces expériences, il est facile de dégager un certain nombre de faits :

1° Les injections de vaccin tué font acquérir au sérum de l'animal, non seulement le pouvoir virulicide, mais encore la propriété de provoquer le phénomène de Brokman. Ces deux réactions sont simultanées et évoluent parallèlement à la constitution de l'état allergique qu'on peut déceler par l'intradermo-réaction.

2° Les injections répétées de vaccin tué n'immunisent pas totalement le sujet; à peine peut-on engendrer un état réfractaire partiel en injectant des doses massives de virus tué par chauffage.

Il est aisé de comprendre pourquoi ces expériences n'ont pas été faites chez l'homme. D'abord parce que nous n'avions pas à notre disposition d'individus n'ayant jamais été vaccinés et parce que la longueur, la difficulté de la préparation du sujet et surtout les quantités considérables (tenu compte du poids) de vaccin injecté, ne nous autorisaient pas à sortir de l'expérimentation animale.

Par ailleurs, sans vouloir interpréter déjà nos constatations, il nous semble indispensable de faire le point, de savoir dans quelle mesure nos résultats s'accordent avec les travaux parus sur ce sujet. Parmi les auteurs dont les expériences concordent avec les nôtres, citons d'abord Murata Hiderato (20) : Après avoir traité des lapins par des injections de vaccin tué, l'auteur a pu constater la présence d'anticorps virulicides dans le sérum sanguin où, selon son expression, « des modifications sanguines spécifiques semblables à celles qu'on voit apparaître avec le virus vivant ». Toutefois les vaccinations de contrôle n'ont pas fourni un résultat tout à fait conforme à ces premières constatations. Les animaux ont en effet réagi « d'une manière presque identique à celle des animaux témoins », et « cette vaccination n'a répondu en rien, dit l'auteur, à ce qu'on était en droit d'attendre étant donné les propriétés virulicides acquises par le sang ».

Comme résumé de son travail, Murata Hiderato admet que le vaccin chauffé à 60° développe dans le sang des anticorps virulicides, mais que l'immunité

obtenue est faible. Il est moins absolu que A. Groth (13) qui déclare qu'une lymphé vaccinale chauffée une heure au bain-marie à 56°, par conséquent tuée de la manière la moins brutale possible, ne peut engendrer l'immunité. Hiderato insiste même en déclarant que seulement « dans quelques cas isolés, les réactions semblent avoir été plus faibles que chez les animaux témoins ». « Il n'y a donc qu'un parallélisme limité entre le pouvoir virulicide et l'immunité des animaux en expérience. » D'un autre côté, Levaditi et Sanchis Bayaris (15) sont encore plus péremptoires; après leurs essais, de vaccination avec un neurovaccin traité par différents produits chimiques, ils arrivent à la conclusion suivante : « le neurovaccin administré par voie sous-cutanée ne crée l'immunité active que s'il conserve en totalité ou en partie sa virulence, par conséquent, s'il est encore capable d'engendrer une infection vaccinale généralisée ou cliniquement inapparente. Dès que les germes ont perdu leur vitalité sous l'influence de certains agents chimiques, tels que le formol, ils deviennent incapables de produire l'état réfractaire, malgré la conservation de leur pouvoir antigène se traduisant par l'apparition d'anticorps virulicides dans le sérum sanguin. »

De même Hackenthal (32), après avoir étudié le comportement du virus vaccinal chez le revacciné allergique, constate que pas plus pour la vaccine que pour les autres infections, il n'y a parallélisme entre l'immunité et le pouvoir virulicide du sang.

Au total l'ensemble de nos expériences et leurs con-

clusions ne constituent pas un fait isolé, certains auteurs ayant fait avant nous des constatations analogues.

La discussion des opinions contradictoires concernant l'immunité conférée par les vaccins tués trouvera mieux sa place dans le chapitre suivant. Pour la clarté du sujet, nous préférons continuer l'exposé de nos recherches personnelles.

MISE EN ÉVIDENCE CHEZ L'HOMME
DE L'ÉTAT DE SENSIBILISATION VIS-A-VIS DU VACCIN.

(Sensibilisation antigénique).

On sait actuellement que l'introduction dans le derme du virus vaccinal tué provoque parfois une réaction locale se traduisant par de la rougeur et de l'induration au point d'inoculation. L'intensité de la réaction permettrait d'apprécier le degré de sensibilisation du sujet vis-à-vis de l'antigène vaccinal. Ce phénomène a été étudié par plusieurs auteurs, qui, tout en adoptant des techniques légèrement différentes, sont arrivés à des résultats absolument identiques. En particulier, Sandford B. Hooker (28) a appliqué cette propriété du virus vaccinal tué à la reconnaissance de la sensibilité de l'homme vis-à-vis de la variole. Il emploie, pour cette étude, une suspension de vaccin dilué au 1/10 dans de l'eau salée alcaline (solution de Coca) qu'il chauffe une heure à 60°. Cette suspension-mère est étendue ensuite par-

tie au 1/100 partie au 1/1000 et employée en injections intradermiques.

Pour cet auteur, la constatation d'une forte réaction indique un état réfractaire au virus vivant. Une réaction faible permet de prévoir l'évolution d'une vaccine atténuée lorsqu'on pratique une vaccination au virus frais. Enfin, l'absence de toute réponse inflammatoire locale indique que le sujet réagira comme un primo-vacciné à la vaccination. Sandford B. Hooker met en garde contre une cause d'erreur : l'influence des protéines étrangères contenues dans la lymphé vaccinale.

D'un autre côté, Bussel et Mayzner (28) ont employé un vaccin formolé conservé six semaines à l'étuve à 37°. Après avoir vérifié que ce vaccin, préparé comme l'anatoxine diphtérique de Ramon, conservait son pouvoir antigénique, ils ont cherché s'il était possible de déterminer à l'aide de ce produit le degré d'allergie des individus vaccinés. Ils emploient leur vaccin à des dilutions de 1/5, 1/100 et 1/200 en injections intradermiques de 1/10 de centimètre cube, la lecture des réactions étant faite 24 et 48 heures après. Chez le sujet antérieurement vacciné on constate au point d'inoculation une lésion caractérisée par de la rougeur, du gonflement et une induration nette; chez le sujet neuf au contraire, on ne trouve pratiquement aucune réaction.

La conclusion de ces auteurs est formelle : pour eux l'intradermo-réaction à la vaccine formolée permet d'apprécier l'état allergique du sujet étudié.

Nous avons repris cette étude en faisant varier les conditions expérimentales. Nous avons étudié successivement :

- A. — *Les réactions du sujet récemment vacciné aux injections intradermiques de vaccin frais et tué.*
- B. — *Les réactions aux mêmes épreuves du vacciné ancien préalablement soumis à un traitement par des vaccins tués.*
- C. — *L'évolution de l'état allergique au cours de l'évolution de la vaccination ordinaire.*

A. — Réaction des sujets récemment vaccinés aux inoculations intradermiques de virus vivant.

Une série de 13 sujets était vaccinée suivant la méthode habituelle. Vers le 15^e jour de l'évolution vaccinale, on pratiquait une cuti-réaction et une injection intradermique de 2/10 de centicube de virus frais et de virus tué. Notre vaccin tué était une suspension de lymphes glycerinées dans du sérum physiologique, à raison d'un tube de vaccin pour un centicube de sérum, le tout chauffé pendant 1 heure 1/2 à 66°. Une épreuve de contrôle sur le lapin permettait d'apprécier la destruction du virus. Le vaccin frais était dilué de la même manière. On pouvait lire les résultats 24 heures après l'injection.

Dans l'ensemble, nous n'avons pas trouvé de différence appréciable entre les réactions produites par le vaccin frais et celles du vaccin tué; dans les deux cas, les injections intradermiques déterminèrent une

aréole rouge, de dimensions variables, accompagnée d'une légère induration. Les cuti-réactions laissaient voir une strie entourée d'un liseré rouge plus ou moins marqué suivant les sujets.

B. — Réactions intradermiques des sujets ayant préalablement reçu sur la peau des inoculations multiples de virus tué.

Chaque individu recevait une injection intradermique de 2/10 de vaccin tué, puis à son voisinage on traçait sur la peau une série de scarifications légères formant un petit carré d'environ 5 cm. de côté qu'on recouvrait du même vaccin. Dix jours après on éprouvait à nouveau l'état allergique par des intradermo-réactions aux vaccins frais et tué, au lieu même de la scarification primitive et à distance. Au bout de 24 heures, on pouvait là encore constater que les réactions étaient sensiblement toutes semblables. Cette épreuve n'était pas acceptée de bonne grâce par nos malades et nous n'avons traité que cinq sujets.

C. — Evolution de l'état allergique au cours de la vaccination.

L'évolution de l'état allergique au cours de l'évolution de la vaccination nous a semblé présenter un intérêt plus considérable. La technique est très simple : chaque sujet est vacciné et reçoit ensuite aux environs des 6^e, 9^e, 15^e et 17^e jours deux injections

intracutanées, l'une de vaccin frais, l'autre de vaccin tué. L'évolution de chaque injection est suivie, jour par jour. Chez les sujets les plus caractéristiques, c'est-à-dire réagissant sur le mode primo-vaccinal, nous avons obtenu les résultats suivants :

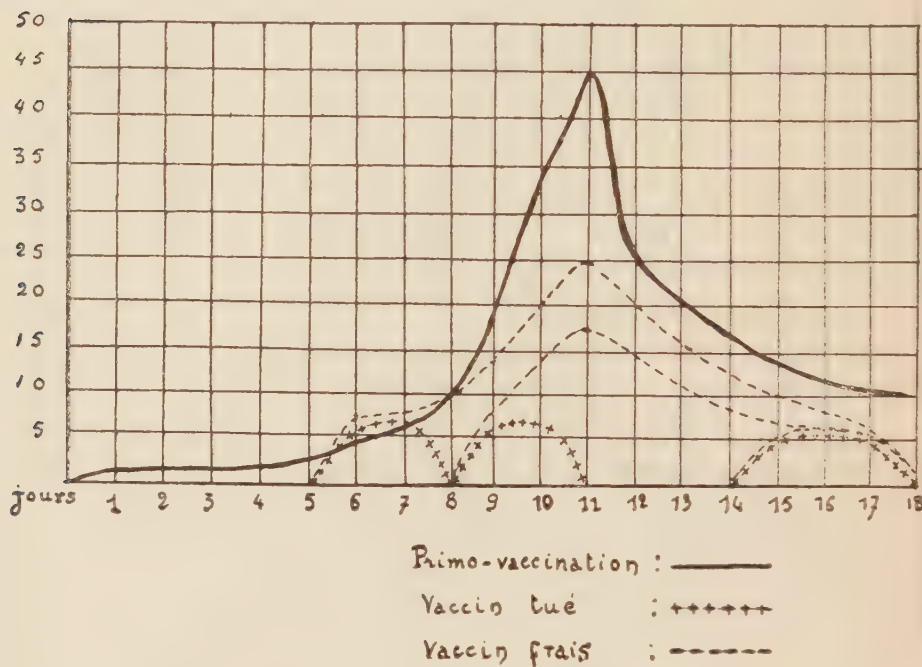
Au 6^e jour, l'intradermo-réaction vis-à-vis du vaccin tué est un peu moins intense qu'à l'égard du virus vivant, elle diminue rapidement pour disparaître en 24 heures. L'autre, au contraire, continue d'évoluer comme une lésion vaccinale ordinaire, et son maximum aréolaire correspond à celui de la lésion primitive vers le 10^e-11^e jour.

Au 9^e jour, les mêmes constatations peuvent être faites, mais le vaccin frais donnant une lésion d'évolution rapide, on peut voir dès le lendemain de l'injection une différence notable qui va parfois du simple au double entre les deux réactions; le vaccin tué provoque la formation d'une aréole bien moins étendue que celle engendrée par le virus vivant, qui, elle, continue d'évoluer.

A partir du 15^e jour, les deux variétés d'intradermo-réaction présentent la même intensité et terminent leur évolution en quarante-huit heures environ. Il nous a paru plus explicite de schématiser nos résultats par le graphique ci-contre.

Malheureusement nous n'avons traité de cette manière que cinq sujets et cela pour les raisons déjà données précédemment. De ces dernières expériences se dégage nettement le fait que *la vaccination place l'individu dans un état particulier de sensibilité vis-à-*

vis de l'antigène vaccinal. Cet état peut être mis en évidence aussi bien pendant qu'après l'évolution de la vaccination, et aussi facilement avec des vaccins tués qu'avec des vaccins frais.



Il était intéressant dès lors de rechercher si la susceptibilité dont fait preuve désormais l'organisme à l'égard de l'antigène pouvait être vaincue et par quels artifices.

ESSAIS DE DÉSENSIBILISATION VIS-A-VIS DE L'ANTIGÈNE VACCINAL.

Signalons tout de suite que là encore nous nous sommes heurtés à de grosses difficultés matérielles.

Il nous fallait des sujets restant longtemps, un mois environ, à l'hôpital, pouvant subir les temps assez nombreux de l'épreuve et surtout voulant bien les accepter. Plusieurs de nos expériences furent incomplètes soit parce que le malade quittait le service avant la fin du traitement, soit parce qu'il cessait de s'y prêter. Voici quel fut le schéma de notre expérience :

Chez un sujet n'ayant pas été récemment vacciné, on prélève un peu de sang pour vérifier s'il existe un pouvoir virulicide du sérum; puis on pratique une intradermo-réaction au vaccin tué pour juger de son état allergique; ensuite on injecte sous la peau, par trois fois, à 10 jours d'intervalle, la valeur de trois tubes de vaccin jennérien tué par chauffage à 66° pendant une heure et vérifié inactif. Trois ou quatre jours après la dernière injection, on recherche de nouveau l'existence ou non d'un pouvoir virulicide du sérum et l'on pratique une seconde intradermo-réaction au virus tué, en même temps qu'une cuti-réaction au virus vivant.

Il est bien évident qu'un sujet qui, réagissant à la première intradermo-réaction ne répond plus à la seconde, pourra être considéré comme désensibilisé.

Nos expériences portent sur deux séries de malades :

La première comprend quatre sujets qui n'avaient pas été vaccinés depuis au moins trois ans et possédaient un pouvoir virulicide net de leur sérum. Chez trois de ces malades, la première intradermo-réaction

au virus tué par le formol à 2 0/00 nous fournit des réactions notables, chacune d'elles offrant à la vingt-quatrième heure une aréole rouge, douloureuse, indurée et dont les dimensions allaient de 15 à 20 millimètres. Chez le quatrième l'intradermo-réaction était insignifiante. Après la série d'injections de vaccin tué, les mêmes épreuves furent recommencées. On constata que les quatre sérums avaient conservé leur pouvoir virulicide, mais que cette fois les quatre intradermo-réactions étaient à peine marquées. Quant à la cuti-réaction elle ne laissait qu'une petite strie surélevée, disparaissant rapidement les jours suivants.

La deuxième série comprend trois sujets qui furent traités de la même manière, à cette différence près que le vaccin injecté sous la peau avait été porté à 100° au lieu de 66° pendant une heure. Sur ces trois malades, nous eûmes deux échecs, la deuxième intradermo-réaction ayant la même intensité que la première.

Nous avons consigné nos résultats sur un tableau qui permet de suivre les différents temps de l'expérience faite sur la première série de malades.

De l'ensemble des faits qui viennent d'être exposés se dégagent les conclusions suivantes :

1° Il existe un parallélisme étroit entre la réaction de Brokman et le pouvoir virulicide d'un sérum.

2° L'injection de vaccin tué seule peut créer un état allergique et faire acquérir au sérum de l'ani-

Temps de l'expérience	A		C		B	D	E
Dates	4 juin		30 juin		4 juin	30 juin	30 juin
Malades	Rougeur	Induration	Rougeur	Induration			
Biett n° 24....	20 $\frac{m}{m}$	+++	3 $\frac{m}{m}$	0	+	+	Très légère réaction
Biett n° 16....	15 $\frac{m}{m}$	+++	3 $\frac{m}{m}$	0	+	+	0
Bichat n° 10..	3 $\frac{m}{m}$	0	3 $\frac{m}{m}$	0	+	+	0
Bichat n° 22...	15 $\frac{m}{m}$	++	5 $\frac{m}{m}$	+	+	+	Très légère réaction

A = 1^{re} intradermo-réaction au virus formolé à 2 ‰

B = 1^{er} pouvoir virulicide du sérum.

C = 2^e intradermo réaction au virus formolé à 2 ‰

D = 2^e pouvoir virulicide du sérum.

E = Vaccination jennérienne au virus frais.

mal les deux propriétés précédentes sans que l'immunité soit acquise. Il y a donc lieu d'établir une différenciation nette entre les propriétés antigéniques et immunogènes d'un virus.

3° Les intradermo-réactions au vaccin frais ou tué permettent d'apprécier l'état de sensibilisation d'un sujet vis-à-vis de l'antigène vaccinal.

4° Il est possible de diminuer la susceptibilité d'un individu vis-à-vis de l'antigène vaccinal, à la condition de lui injecter à différentes reprises sous la peau un vaccin chauffé à 66°; le maintien du vaccin à une température plus élevée paraît nuire à la production du phénomène.

CHAPITRE III

RAPPORTS DE L'IMMUNITÉ ET DE L'ALLERGIE VACCINALE

1. — *Les différentes théories de l'immunité vaccinale.*
2. — *L'Etat allergique conditionne-t-il l'immunité ?*

Les résultats de nos expériences permettent-ils de situer l'allergie vaccinale par rapport à l'Immunité? Est-il possible, comme le font certains auteurs, de confondre ces deux phénomènes en ne voulant strictement voir dans la réaction allergique qu'un aspect de l'immunité, ou bien faut-il uniquement considérer l'allergie comme un phénomène contingent n'ayant aucun lien avec l'état réfractaire?

Avant de répondre à ces questions, il nous a semblé nécessaire de rappeler les différentes théories actuellement admises. Une rapide étude nous permettra d'en faire en même temps la critique.

Théorie de l'immunité d'infection.

Cette opinion est défendue par Pfeiffer qui estime que l'immunité n'est que le témoignage de la persistance dans l'organisme de virus vivant et qu'elle cesse avec la mort de ce virus.

A leur tour Peter K. Olitzky et Perrin H. Long (26)

à l'appui de cette manière de voir présente l'expérience suivante :

Ils partent d'un virus neuro-vaccinal et l'injectent à des lapins. Dès l'éruption, du 12^e au 133^e jour, ils recherchent le virus sans succès dans le testicule, et cependant, ces organes, soumis à la cataphorèse, s'en montrent porteurs. Inversement, quand la cataphorèse ne permet pas de mettre le virus en évidence, on peut constater, par les méthodes habituelles, que l'immunité a disparu.

Il paraît donc vraisemblable à ces auteurs d'admettre que la réaction allergique témoigne simplement d'une persistance du virus.

Sans vouloir diminuer l'intérêt des faits précédents, nous sommes obligés de convenir qu'ils ne semblent pas absolument démonstratifs, et pour les raisons suivantes :

1^o Les essais de cataphorèse ont été faits du 12^e au 133^e jour; or chacun sait que l'immunité vaccinale dure chez l'homme un temps plus considérable et peut persister plusieurs années. L'on eut dès lors aimé savoir si les expériences de cataphorèse permettaient après une telle durée de mettre encore le virus en évidence.

2^o Il faut noter par ailleurs que cette persistance du virus n'a été retrouvée que chez des lapins ayant présenté une efflorescence cutanée et chez lesquels le virus s'était multiplié en abondance. En serait-il de même chez l'homme où l'immunité vaccinale peut être acquise à la suite d'un seul élément très discret

et n'offrant qu'une dimension très minime par rapport à la surface tégumentaire? Il y a là toute une série de recherches qu'il conviendrait de pratiquer avant de pouvoir généraliser à l'homme les conclusions d'une expérimentation qui reste fragmentaire.

Théorie humorale.

La théorie humorale établit un rapport très étroit entre l'apparition de l'état réfractaire et l'apparition dans le plasma de substances virulicides. Cette manière de voir s'appuie sur les expériences classiques de Béclerc, Chambon et Ménard (6), de Maurice Raynaud, de Strauss (5) et bien d'autres encore. Camus (7) après ses travaux sur l'activité antivirulente des humeurs formulait les conclusions suivantes : « Dans la production de l'immunité vaccinale le mécanisme humoral est un processus d'une importance prépondérante », et « les variations de l'immunité des tissus suivent les variations de l'immunité humorale ».

C'est qu'en effet les profondes modifications sanguines du vaccin pouvaient autoriser, dans une certaine mesure, des conclusions aussi catégoriques.

Ces modifications humorales, nous les connaissons : l'une, la réaction de fixation étudiée par mes Maîtres le Professeur Teissier et le Professeur Agrégé Gastinel met en évidence la présence d'une sensibilisatrice dans le sérum des vaccinés récents, contemporaine de l'infection vaccinale, elle disparaît vers le 15^e-20^e jour et ne semble jouer qu'un rôle de second plan

dans la constitution de l'état réfractaire. L'autre, le pouvoir virulicide du sérum, qui persiste bien plus longtemps, fournissait un très solide argument aux défenseurs de la théorie humorale. Le fait de constater que le sérum d'un sujet immun neutralise le vaccin frais par simple mélange *in vitro*, le fait de conférer passivement l'immunité par simple transfusion de sérum provenant d'un sujet vacciné, semblaient classer le pouvoir virulicide parmi les plus sûrs moyens de lutte contre l'infection vaccinale. Aussi cette propriété humorale fut-elle minutieusement étudiée. Camus a montré qu'elle était thermostable, qu'elle agissait en détruisant le vaccin, et qu'elle était inégalement répartie dans les différentes humeurs (sang, liquide céphalo-rachidien, humeur aqueuse). En même temps nombre d'auteurs notaient qu'il y avait généralement concordance entre son apparition et la disparition de la virulence du vaccin intra-épidermique et spécifiaient que le processus éruptif n'était pas nécessaire à sa production. On concluait ainsi à la réalité des vaccinations faites en dehors de toute participation cutanée.

Nous n'avons pas à citer toute la série des travaux parus à cette époque, mais signalons que, de leur ensemble, une conclusion s'impose de prime abord :

D'une part, les modifications humorales peuvent servir de critérium pour l'appréciation du degré d'immunité d'un sujet vacciné par les voies les plus diverses, d'autre part ces réactions doivent constituer le substratum même de l'état réfractaire.

Cette théorie a rallié un grand nombre d'auteurs, et, plus près de nous quelques travaux modernes militent en sa faveur. Par exemple, Kunio Sato (12) dans sa *Contribution expérimentale à l'étude de l'immunité vaccinale* insiste surtout sur les rapports qui existent entre la peau et la cornée dans l'immunité générale du lapin. Voici ce que l'auteur a noté :

Lorsqu'on inocule, à l'aide de virus vaccinal la peau du lapin, la cornée s'immunise et, inversement, l'inoculation des deux cornées entraîne une immunité cutanée d'ailleurs moins solide que celle des cornées. Enfin, lorsqu'une cornée est immunisée à la suite d'une inoculation de virus, l'autre s'immunise, mais lentement.

Dans tous les cas, le lapin immunisé a dans son sang des substances virulicides qui persistent deux ou trois mois, mais l'immunité est moins accusée chez les animaux inoculés dans la cornée que chez les animaux inoculés dans la peau. De plus, un lapin vacciné, qui a perdu au bout de deux ou trois mois son pouvoir virulicide, l'acquiert à la suite d'une nouvelle vaccination, alors même que celle-ci ne se traduit par aucune manifestation cutanée. A ce titre, suivant K. Sato, les revaccinations répétées ont une utilité indéniable puisqu'elles provoquent l'accroissement des anticorps virulicides du sang.

(Soulignons ici que Schuitetsa Jeki (21) attache le même intérêt aux revaccinations.)

Voyons maintenant la conclusion : Pour Sato la nature purement histogène de l'immunité vaccinale

ne saurait être maintenue, car les anticorps virulicides jouent un rôle essentiel dans le mécanisme de ce phénomène. Si l'on a de la difficulté à vacciner la peau par inoculation de la cornée, cela tient à ce que la mauvaise vascularisation de la cornée empêche la transmission de ces anticorps virulicides.

Que représente donc la réaction allergique? Il semble bien que, pour les partisans de la théorie humorale, elle ne fait que traduire un état d'immunité, elle témoigne d'anticorps préformés. Elle joue un rôle important dans la constitution de l'état réfractaire en entraînant l'accroissement des anticorps virulicides, et il faut donc rejeter absolument le nom de « fausse-vaccine » que lui donnait les anciens auteurs.

Il est bien évident que la théorie humorale a pour elle nombre de faits expérimentaux, mais indubitablement, il faut entrevoir des rapports plus complexes entre l'immunité et la réaction allergique. Sans nier l'importance de la présence des anticorps dans les humeurs des vaccinés, nous ne voulons pas leur accorder d'autre rôle que celui de « témoins » de la réaction allergique. Nous avons vu dans le deuxième chapitre de cette thèse que les modifications humorales principales pouvaient être obtenues à l'aide d'injections de vaccin tué, et cela en dehors de toute immunité. Là, nous sommes en plein accord avec nombre d'auteurs comme Murata Hiderato, Levaditi (15), Shuitetsa Jeki. Dans ces conditions, il faut bien admettre que le problème de l'immunité vaccinale est encore plus compliqué. Quelques auteurs, partisans

eux-mêmes de la théorie humorale, ont bien vu que l'état réfractaire paraissait dépendre encore d'une immunité tissulaire. Camus, entre autres, vaccine un lapin et lorsque l'animal est immun, il le saigne à blanc plusieurs fois de suite, lui injectant entre deux saignées le sang d'un lapin neuf. A chaque nouvelle saignée, le sang a gardé son pouvoir virulicide et l'animal est lui-même resté immun. Pour l'auteur, cet état de résistance cytologique vient compléter l'immunité humorale. C'est aussi également l'opinion de Groth pour qui « les anticorps virulicides ne peuvent agir qu'en relation avec les éléments tissulaires ». C'est déjà l'ébauche d'une théorie nouvelle que nous allons étudier maintenant : La théorie histogène.

Théorie histogène.

C'est la théorie la plus récente. Ses défenseurs, parmi lesquels on peut citer Levaditi, Hach, Duran-Reynals (27), tendent à démontrer que l'état humoral du vacciné est loin d'être le seul moyen de lutte contre l'infection vaccinale, chaque tissu dérivant d'un même feuillet embryonnaire pouvant acquérir l'état réfractaire pour son propre compte.

Levaditi (16) et ses collaborateurs, à qui l'on doit une série d'importants travaux sur la question, classent schématiquement les maladies infectieuses en deux grands groupes, les *mésodermoses* et les *ectodermoses*. Les *mésodermoses* comprennent les infections des tissus d'origine mésodermiques. Ces infec-

tions sont à peu près toutes causées par des germes pathogènes visibles et cultivables : spirilles, bactéries, protozoaires divers. Les modes de défense vis-à-vis de ces microbes sont toujours les mêmes, les tissus acquièrent une immunité bactéricide, phagocytaire ou antitoxique.

Les *ectodermoses*, au contraire, infections des tissus dérivés de l'ectoderme et de son segment invaginé, sont généralement dues à des germes spéciaux, virus filtrants et indivisibles, auxquels chaque organe oppose un état réfractaire qui lui est propre.

La conclusion qu'il faut surtout retenir de ces travaux, c'est que l'inoculation de virus dans un tissu paraît suivie d'une généralisation rapide qui se fait par voie sanguine ou nerveuse. Le virus va se fixer sur tous les tissus qui l'attirent; il s'y multiplie, et provoque des lésions qui, lorsqu'elles guérissent, font acquérir à chaque tissu des propriétés nouvelles. Désormais, à chaque injection suivante, le virus sera détruit sans avoir causé de grosses modifications histologiques. Le tissu se défend par ses propres moyens: pour lui seul, il a acquis un état réfractaire indépendant. L'immunité générale n'est donc que la résultante de toutes les immunités des différents tissus, la somme de toutes les immunités partielles.

Cet ensemble ne conserverait que la valeur d'une belle hypothèse, si Levaditi ne prenait la précaution de préciser le rôle et la valeur des anticorps virulicides des humeurs dans l'établissement des diffé-

rentes immunités d'organes. Il apporte pour cela l'expérience suivante :

Un lapin immunisé par vaccination cutanée est saigné à blanc, en même temps qu'un lapin neuf. Une moitié de cerveau de chaque lapin est triturée seule dans de l'eau physiologique et mélangée à une dilution de virus vaccinal cérébral. Le lendemain, après centrifugation, les liquides provenant de chacun de ces mélanges sont inoculés sur la peau d'une série de lapins. L'inoculation du premier mélange (cerveau infecté + virus) ne donne aucune pustule, le vaccin a donc été détruit, tandis que le second (cerveau normal + virus) donne une belle éruption vaccinale. Quant aux deux sérums provenant des saignées initiales, ils sont additionnés séparément de vaccin frais, injectés dans le cerveau et inoculés sur la peau de lapins neufs. On peut alors constater que le sérum du lapin immun n'a pas tué le virus vaccinal puisque le mélange sérum + vaccin tue l'animal témoin en 7 jours (au lieu de 5 jours qui suffisent pour tuer le lapin qui a reçu le mélange sérum normal + vaccin). De même, l'éruption obtenue par l'inoculation cutanée du premier mélange donne une éruption discrète, tandis que l'éruption obtenue avec le second est confluente. Il apparaît donc que les anticorps virulicides du sérum n'ont joué qu'un rôle négligeable dans l'immunité du lapin vacciné.

Ainsi les théories humorale et histogène s'opposent franchement.

Dans la première, un rôle de premier plan, dans

la lutte contre le virus vaccinal, est réservé aux principes virulicides circulant, la réaction tissulaire étant considérée comme insignifiante.

Dans la deuxième, au contraire, chaque système cellulaire se vaccine pour son propre compte. L'inoculation de virus dans un tissu, pour lequel il offre à l'origine une affinité élective, provoque l'état réfractaire de tous les autres tissus sensibles. A toutes ces immunités locales s'ajoute le facteur humoral, mais facteur qui paraît d'ordre secondaire insignifiant.

Levaditi et Nicolau ont montré l'affinité du virus vaccinal pour certains tissus : peau, système nerveux, cornée, qui tous dérivent de l'ectoderme, et ce caractère permet de le ranger dans le cadre des ectodermoses neurotropes, à côté de certains autres virus comme ceux de l'herpès et de l'encéphalite ayant le même comportement.

W. Hach (22) professe en grande partie les mêmes idées, il apporte aussi sa part de preuves expérimentales.

Se servant du lapin comme animal d'expérience, il constate après de très nombreux passages en série du virus dans le testicule, que la virulence vis-à-vis de l'animal augmente jusqu'à pouvoir provoquer par simple inoculation, la mort d'un lapin neuf. Mais Hach peut mettre le virus en évidence dans les organes dérivés de divers feuilletts embryonnaires, contrairement à ce que déclare Levaditi : ainsi, plus abondant dans la rate qui dérive du mésenchyme, le

virus est moins abondant dans la moelle, d'origine ectodermique.

Scarpinelli (17) apporte aussi un élément en faveur de la théorie histogène par l'expérience suivante :

L'animal d'expérience est le chien qu'on vaccine par de larges scarifications sur lesquelles le vaccin est étalé. Quelques jours plus tard, on compte les pustules, puis, à distance, on prélève un lambeau de peau dont on vérifie l'inocuité. On le greffe à un autre chien, et, si l'on recommence chez lui la vaccination par scarification identique aux précédentes, on peut constater que le nombre des pustules est environ dix fois moindre que chez le premier animal. Scarpinelli conclut donc à l'existence indéniable d'une immunité tissulaire.

Nous n'avons pas à discuter ici la théorie histogène, mais nous devons en retenir un élément essentiel, c'est que l'immunité ne peut être acquise que si le virus vaccinal a conservé au moins partiellement sa vitalité, et est capable de créer une infection vaccinale généralisée, manifeste ou cliniquement inapparente. Tout virus tué par un procédé physique ou chimique quelconque peut très bien garder, dans certaines conditions, son pouvoir antigénique, ce qui se traduira par la possibilité de faire apparaître des anticorps virulicides dans le sérum d'un sujet traité par ce virus, et ceci en dehors de toute immunité.

Il en résulte que, pour les partisans de la théorie histogène, la réaction allergique, qui accompagne la présence d'anticorps virulicides, ne pourrait donc ser-

vir à préjuger de l'état réfractaire et devrait donc être séparée du phénomène de l'immunité. C'est ce que nous allons envisager dans le paragraphe suivant.

L'ÉTAT ALLERGIQUE CONDITIONNE-T-IL DONC L'IMMUNITÉ ?

L'exposé précédent permet d'apprécier combien sont différents, suivant les auteurs, les rôles qu'on fait jouer à la réaction allergique dans le phénomène de l'immunité.

Pouvons-nous, comme les défenseurs de la théorie de l'immunité par infection, ne voir dans la réaction allergique qu'un témoin de la persistance du virus vivant dans l'organisme? Non, puisque cette réaction peut être déterminée par l'injection de vaccin tué (chapitre II).

Les partisans de la théorie humorale considèrent que l'état allergique permet l'appréciation de l'immunité du sujet et occasionnellement la renforce en entraînant la multiplication des anticorps virulicides. Pour ces auteurs, cet état serait lié à un processus d'immunisation par destruction locale du virus vaccinal grâce aux anticorps circulants. Cependant, nous avons montré qu'il était possible (toujours par l'injection du vaccin tué) de faire apparaître la propriété virulicide du sérum sans qu'il y ait pour cela immunité.

De même, Kelsch pensait que la réaction allergique activait un processus d'immunisation qui fait récupérer à l'organisme le complément de son

immunité déjà déficitaire depuis la primo-vaccination et qu'ainsi l'intensité plus ou moins grande de la réaction était en rapport avec la diminution plus ou moins considérable de cette immunité initiale. Comment donc, dans ces conditions, expliquer la réaction hyperergique?

Convient-il alors de ne laisser à la réaction allergique que le rôle d'un épiphénomène destiné à renseigner sur l'état de sensibilisation d'un sujet vis-à-vis de l'antigène vaccinal?

De nos expériences personnelles, dont une partie ne fait que confirmer les résultats obtenus par nombre d'expérimentateurs, on retiendra une première conclusion, c'est que l'allergie est un phénomène indépendant de l'immunité. Mais, hâtons-nous d'ajouter que nous sommes loin de nier à ce phénomène toute utilité dans la constitution de l'état immun. Au contraire, à notre avis, l'acquisition de l'état allergique assure en tout point où se développe l'antigène vaccinal la mobilisation des éléments de défense de l'organisme. L'allergie a pour effet d'accroître les phénomènes inflammatoires locaux qui détruisent le virus vaccinal et aussi d'en précipiter l'apparition. En étudiant la réaction précoce par exemple, on a l'impression qu'un organisme en état d'allergie est en alerte, tout prêt à répondre à l'infection vaccinale.

Il paraît donc bien vraisemblable d'admettre que cet état d'hypersensibilité qui peut limiter le processus infectieux vaccinal est, à lui seul, insuffisant pour

donner l'état réfractaire. Nous en avons fourni la preuve : un animal préparé à l'aide de vaccin tué peut acquérir un état allergique et présenter les modifications humorales observées constamment au cours de cet état, sans être entièrement immunisé vis-à-vis, il est vrai, de doses élevées de vaccin inséré sur le tégument.

Aucune confusion n'est donc permise, l'allergie vaccinale ne conditionne pas l'immunité, elle apparaît comme un phénomène voisin, non indifférent, mais qui, cependant, n'est pas identique.

CHAPITRE IV

COMPRÉHENSION DE L'ALLERGIE VACCINALE

Les résultats de nos expériences nous permettent de considérer l'état allergique comme un état de sensibilisation de l'organisme vis-à-vis de l'antigène vaccinal. Bien avant nous, quelques auteurs ont émis plus ou moins franchement cette hypothèse : Bordet, dans son *Traité de l'Immunité dans les Maladies Infectieuses* (3), écrit textuellement : « dans l'allergie vaccinale, qui a tellement l'allure d'un phénomène d'immunité qu'on n'y soupçonne rien d'autre, ne se glisse-t-il pas un élément d'hypersensibilité ? » Et cet auteur se demande si l'Allergie vaccinale n'est pas « un mélange d'hypersensibilité et d'immunité manifeste ». Doit-on être plus précis, et donner à l'état allergique une allure plus concrète ? Il est bien entendu que l'Allergie vaccinale peut être considérée comme un état de sensibilisation antigénique, sensibilisation que nous avons pu mettre en évidence aussi bien avec du vaccin frais qu'avec du vaccin tué, mais, le fait qu'on ait pu, par des moyens convenables, obtenir une désensibilisation de l'organisme vis-à-vis de

l'antigène vaccinal nous permet de rapprocher l'état allergique des phénomènes anaphylactiques.

Ce n'est pas la première fois que l'Allergie vaccinale est pareillement considérée.

Nous n'avons pas oublié que notre Maître le Professeur Teissier (1) avait admis, dans certains cas limités, avec Krauss et Volk, que l'état allergique était une réaction anti-sérique, un état de sensibilisation vis-à-vis du sérum de génisse qui se trouve dans la lymphe vaccinale. Un moment donc, ces auteurs avaient pu nier la réalité du phénomène décrit par Von Pirquet. Mais, et c'est là une objection suffisante, si l'allergie n'était qu'une réaction anaphylactique causée par la présence dans le vaccin de sérum ou d'éléments cellulaires, elle aurait constamment et le même aspect et la même valeur, ce qui n'est pas le cas. D'un autre côté certains auteurs ont tenté d'assimiler l'Allergie vaccinale à l'anaphylaxie, en s'appuyant sur la quasi-identité qu'on observe cliniquement entre les réactions allergiques et les réactions anaphylactiques. Coca, cité par M. Nicolle dans son *Précis de Microbiologie et d'Immunologie* (4), se refuse à une pareille assimilation. Pour cet auteur, sont allergiques tous les phénomènes d'hypersensibilité qu'on ne peut attribuer à une réaction antigène-anticorps. Parmi les allergènes, c'est-à-dire tous les agents qui peuvent provoquer l'allergie, certains sont doués de propriétés antigéniques, mais la plupart sont dépourvus de cette propriété. Si donc, comme les symptômes anaphylactiques, les signes allergiques

sont locaux (éruptions, œdèmes) et généraux (température), ils s'en distinguent cependant, puisque, se produisant dès la première injection, ils changent de caractères aux injections suivantes, leur intensité pouvant être plus grande, et leur incubation raccourcie.

Nous avons d'autres arguments à fournir que de subtiles considérations cliniques.

Voyons en effet quels critères sont exigés d'un phénomène pour qu'il soit qualifié d'anaphylactique. Ce doit être avant tout un phénomène d'hypersensibilité attribuable à un conflit antigène-anticorps dans l'organisme; sa disparition doit pouvoir être obtenue par un traitement convenable appelé désensibilisation. Mais de plus, certains auteurs, comme Pasteur Valéry-Radot (29), voulant restreindre le cadre de l'anaphylaxie exige actuellement une autre condition : la possibilité de réaliser avec l'antigène et l'anticorps considéré la réaction de Prausnitz-Kütznér (11).

Rappelons en quoi consiste cette réaction :

On prépare un sujet quelconque par une injection intradermique d'un anticorps donné (dans l'expérience de Prausnitz, il s'agissait du sérum de Kütznér) et vingt-quatre heures plus tard, on injecte, de la même manière, l'antigène convenable (il s'agissait d'une décoction de poisson). Quelques minutes après cette dernière injection apparaît une réaction caractérisée par l'éruption d'éléments urticariens persistant environ vingt-quatre heures.

En résumé, la preuve de la nature anaphylactique

d'un phénomène est fournie par la possibilité qu'on a de transporter passivement sur des personnes quelconques, normales, l'hypersensibilité vis-à-vis d'un antigène, avec le sérum de la personne hypersensible.

Or, si nous considérons d'un peu près la réaction de Brokman, on lui trouve une certaine analogie avec la réaction Prausnitz-Kütznér (1). Au fond, la réaction de Brokman consiste à mettre en contact, *in vitro*, pendant vingt-quatre heures, l'antigène (ici le vaccin) et le sérum de la personne hypersensible (ici le sérum du vaccin au 15^e jour), puis à transporter le tout sur un sujet quelconque. On obtient alors une réaction assez voisine de celle de Prausnitz : un élément papuleux, rouge, prurigineux.

Résumons donc :

- 1° L'« Allergène Vaccinal » est doué de pouvoir antigénique.
- 2° On peut obtenir une désensibilisation de l'organisme vis-à-vis de cet « allergène » (chapitre II).
- 3° Il est possible de transporter passivement, sur un sujet quelconque, l'hypersensibilité à cet antigène avec le sérum de la personne sensible (Epreuve de Brokman).

1. Nous avons pratiqué cette réaction chez des sujets vaccinés depuis 5 à 6 ans en prenant comme anticorps du sérum de vacciné récent (15^e-16^e jour) et comme antigène une suspension de lymphé vaccinale glycinée. Les résultats obtenus n'ont pas été suffisamment nets pour qu'on puisse en tirer des conclusions.

C'est à ces différents titres que nous considérons l'Allergie Vaccinale comme un phénomène de type anaphylactique. Elle est la réponse de l'économie vis-à-vis des produits de lyse du virus vaccinal agissant en tant qu'albumine hétérogène. De même que l'introduction d'un sérum étranger sensibilise un individu et détermine, dans le sérum sanguin, l'apparition d'un anticorps (précipitine), de même le passage du virus vaccinal désintégré suscite un état d'intolérance vis-à-vis de l'albumine homologue et détermine l'apparition du pouvoir virulicide. Pour les partisans de la théorie histogène à laquelle nous nous rallions, ce sont là deux phénomènes qui se superposent à la production d'un état d'immunité, lequel résulte d'une acquisition pour toutes les cellules sensibles de moyens de destruction propres, et *ne peut être acquis que par l'injection de virus vivant.*

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1° Von Pirquet a désigné sous le nom d'*Allergie* la propriété d'un organisme vacciné de réagir différemment lors d'une nouvelle inoculation de vaccin. Cet auteur explique les différents modes de réactions allergiques par le jeu de deux types d'anticorps apparaissant en proportions inégales et variables dans les humeurs du vacciné.

Outre l'existence d'un pouvoir virulicide du sérum, des travaux contemporains montrent la présence d'une sensibilisatrice dans le sang des sujets récemment vaccinés et Brokman, Bussel et Mayzner y découvrent encore l'existence d'un anticorps ayant la propriété de se combiner au virus vaccinal pour donner un complexe toxique pour la peau.

2° Les expériences que nous avons entreprises ont montré les points suivants :

- A) Il existe un parallélisme étroit entre la propriété décrite par Brokman et le pouvoir virulicide d'un sérum.
- B) Les injections de vaccin tué peuvent créer un état allergique et faire acquérir au sérum

d'un lapin les deux propriétés précédemment décrites sans que l'immunité s'ensuive forcément. Il y a donc lieu d'établir une différenciation nette entre les propriétés antigénique et immunogène d'un virus.

- C) Les intradermo-réactions au virus frais et tué permettent d'apprécier l'état de sensibilisation d'un sujet vis-à-vis de l'antigène vaccinal. Il est d'ailleurs possible de diminuer la susceptibilité d'un individu vis-à-vis de cet antigène, à la condition de lui injecter à différentes reprises, sous la peau, le vaccin chauffé à 66° pendant une heure. Le maintien du vaccin à une température plus élevée paraît nuire à la production du phénomène.

3° L'Allergie vaccinale présente les caractères d'un phénomène de type anaphylactique. Elle est la réponse de l'économie vis-à-vis des produits de lyse du virus vaccinal agissant comme albumine hétérogène. De même que l'introduction d'un sérum étranger sensibilise un individu et détermine dans son sérum la formation d'une précipitine, de même le passage du virus vaccinal désintégré suscite un état d'intolérance vis-à-vis de l'albumine homologue et détermine l'apparition du pouvoir virulicide. Pour les partisans de la théorie histogène à laquelle nous nous rallions ce sont là deux phénomènes qui se superposent à la production d'un état d'immunité, lequel résulte d'une acquisition, par toutes les cellules sensibles, de moyens

de destruction propres, et ne peut être acquis que par l'injection de virus vivant.

4° L'Allergie vaccinale est donc un phénomène indépendant de l'immunité, mais qui paraît néanmoins jouer un certain rôle dans la constitution de l'état réfractaire. Elle a pour effet d'augmenter les phénomènes inflammatoires locaux qui détruisent le virus vaccinal et aussi de précipiter leur apparition. L'acquisition de l'état allergique assure en tous points où se développe l'antigène vaccinal la mobilisation des éléments de défense de l'organisme, mais cet état d'hypersensibilité, qui peut limiter le processus infectieux vaccinal, est, à lui seul, insuffisant pour créer l'état réfractaire.

Vu : le Président de la thèse,
L. TANON.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Roger, Vidal, Teissier.* — Nouveau Traité de Médecine. Masson et Cie, éditeurs, Paris.
2. *Sergent (E.), Ribardeau-Dumas (L.), Babonneix (L.).* — Traité de pathologie médicale et thérapeutique appliquée. Maloine, éditeur, Paris.
3. *Bordet.* — Traité de l'Immunité dans les maladies infectieuses.
4. *Nicolle (M.).* — Précis de Microbiologie et d'Immunologie.
5. *Strauss, Chambon, Ménard.* — C. R. Soc. Biologie, 20 décembre 1890.
6. *Béclère, Chambon, Ménard.* — Annales de l'I. P., 1896, 10, p. 1 et 1893, 13, p. 81.
7. *Camus (L.).* — De l'action antivirulente des Humeurs des animaux vaccinés (Journ. de Physiologie et de Pathologie générale, 1908, n° 3, p. 455).
 - Des variations de l'activité antivirulente des humeurs et de l'immunité des tissus chez les animaux vaccinés (Journ. de Physiologie et de Pathologie générale, 1909, n° 4, p. 629).
 - De l'immunité vaccinale consécutive aux injections intravasculaires de vaccin (C. R. Ac. des Sc., t. CXLVII, 2 octobre 1916, p. 338).
 - De l'influence du temps, de la quantité et de

- l'activité du vaccin sur la production de l'Immunité (Bul. Méd., 17 octobre 1917, p. 298).
- Titres et travaux scientifiques, 1918. Imprimerie de la Cour d'Appel, Paris.
8. *Pirquet (Clemens Frh. von)*. — Allergie. Berlin, Verlag von Julius Springer, 1910.
9. *Gastinel (P.)*. — Des réactions d'infection et d'immunité dans la vaccine et la variole. Etude clinique et expérimentale. Thèse Paris, 1913. Steinheil, éditeur.
- La vaccine, in Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée. A. Maloine, éditeur, Paris.
10. *Henseval*. — Vaccination par injection de cow-pox chauffé (Réunion belge de Biologie, 22 février 1919, in C. R. Biol., t. XXXII, p. 889).
11. *Prausnitz et Kütsner*. — Studien über die Ueberempfindlichkeit (Centralbl. f. Bacteriologie, t. LXXXVI, 1921).
12. *Kunio Sato*. — Beitrag zum Problem der Vaccine Immunität. Immunisierung mit Abgetöten virus (Zeit. f. Im. Forschung, 1924, 40, S. 272).
13. *Groth (A.)*. — Über Variola und Vaccin Immunität (M. Kl., 1922, S. 1463).
14. *Levaditi et Nicolau*. — Mécanisme de l'immunité cérébrale dans la neuro-vaccine (C. R. Biologie, t. LXXXVI, 18 mars 1922, p. 563).
15. *Levaditi et Sanchis Bayaris*. — Essai de vaccination avec un neuro-vaccin traité par l'éther, l'acide phénique et le formol (C. R. Biologie, 1928, séance du 17 mars 1928).
16. *Levaditi*. — Ectodermoses neurotropes. Etudes sur

la vaccine (Annales de l'I. P., janvier 1923, n° 1, p. 1).

17. *Scarpinelli*. — Sur la transmission de la cuti-immunité vaccinale aux animaux sains par la greffe de lambeaux de peau d'animaux vaccinés (Igiene Moderna, janvier 1923, n° 1).
18. *Groth (A.)*. — Zur Theorie der Immunität bei Variola und Vaccin (Zsch. f. Hyg., 1923, 97, s., 346).
19. *Winckler*. — Studien zur Theorie der Variola und vaccin Immunität (D. m. W., 1924, S. 1219).
20. *Murata Hiderato*. — Beitrag zur Problem der vaccin Immunität Immunisierung vuit Abgetöten virus (Zeitsch. f. Im. Forschung, 1924, 40, S. 27).
21. *Shuitetsa Jeki*. — Recherches expérimentales au sujet de la revaccination du lapin avec du virus chauffé, tué (Zeitschr. für Im. Forsch, LXL, 5 juillet 1924).
22. *Belin*. — Contributions à l'étude de l'Immunité vaccinale conférée par l'inoculation sous-cutanée de vaccin tué. De l'évolution vaccinale sur le métartase du cobaye (C. R. Biologie, 1925. Séance du 16 mai, p. 1347).
23. *Hach*. — Zur Experimentallen Pathologie der Vaccin (Zeitschrift f. Hyg., 1925, 104, S. 569).
24. *Gins (H. A.)*. — Die Vaccinale Allergie (Zeitschrift f. Hyg., 1926).
25. *Plotz*. — Observation sur le mécanisme de l'infection et de l'immunité vaccinale (C. R. Biol., XCVII, 55-57. Séance du 11 juin 1927).
26. *Olitzki (Peter K.) et Long (Perrin H.)*. — Relations of vaccinale immunity to the persistance of the

- virus in the rabbit (J. of. exper. médic., t. L, 1^{er} septembre 1929).
27. *Reynals (Duran F.)*. — The effect of extracts of certain organs from normal and immunized animals on the infection power of vaccin virus (Journ. of exper. med., t. L., 1^{er} septembre 1929, p. 327).
28. *Hooker (Sandford B.)*. — L'intradermo-réaction avec le virus vaccinal tué, appliquée à la reconnaissance de la sensibilité de l'homme vis-à-vis du virus variolique (Journ. of Inf. Dis., t. XIV, oct. 1929, p. 255).
29. *Bussel et Mayzner*. — Etudes sur la vaccine formolée et sur la réaction variolique (C. R. Biologie. Séance des 13 et 27 nov. 1929).
30. *Vallery-Radot (Pasteur)*. — Ce qu'on doit entendre en médecine par anaphylaxie (Presse Médicale, n° 54, 5 juil. 1930).
- L'Anaphylaxie en médecine, in Problèmes actuels de pathologie médicale. Masson, édit. Paris, 1931.
31. *Brokman, Bussel et Mayzner*. — Analyse des phénomènes d'immunité dans la variole (Principe de l'Allergie) (C. R. de la Soc. de biol., 1930, t. 104, p. 775).
32. *Hackenthal*. — Comportement du virus vaccinal chez le revacciné allergique (Centralbl. f. Bakteriologie, I, t. CXVII, 1930, p. 251).

